

**PRODUCTION OF CYTOSINE DERIVATIVE**

Patent Number: JP1143892  
Publication date: 1989-06-06  
Inventor(s): IKEDA TAKAO  
Applicant(s):: YAMASA SHOYU CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP1143892  
Application Number: JP19870302889 19871130  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07H19/06  
EC Classification:  
Equivalents: JP2074184C, JP7103149B

**Abstract**

**PURPOSE:** To readily obtain the title compound, useful for producing cytidine-2- phosphate choline, etc., in high yield, by reacting an uracil derivative with imidazole in the presence of a phosphorylating agent and aminating the resultant intermediate.

**CONSTITUTION:** An uracil derivative (e.g., uridine) expressed by formula I ( $R_{<1>}$  is H, halogen or alkyl)  $R_{2'}$  is a sugar residue in which hydroxyl group is protected) is reacted with imidazole in the presence of a phosphorylating agent (preferably diphenyl phosphorochloridate, etc.), to provide 4-(imidazo-1-y1)-pyrimid-2-(1H)-on derivative expressed by formula II, which is then aminated by a well-known method to afford the aimed compound expressed by formula III ( $R_{<2>}$  is a sugar residue). Furthermore, if a deoxyribofuranosyluracil derivative is used as a raw material compound expressed by formula I, the coexistence of a tertiary amine, such as triethylamine, in the reaction with the imidazole is preferable from the viewpoint of yield.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)6月6日

C 07 H 19/06

7417-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 シトシン誘導体の製造法

⑮ 特 願 昭62-302889

⑯ 出 願 昭62(1987)11月30日

⑰ 発 明 者 池 田 高 夫 千葉県銚子市春日町1076番地の103

⑱ 出 願 人 ヤマサ醤油株式会社 千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

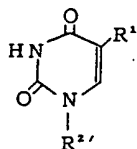
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

シトシン誘導体の製造法

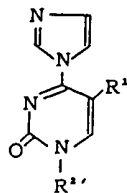
## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式〔Ⅱ〕



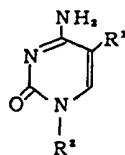
〔Ⅱ〕

〔式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基、 $R^{2'}$ は水酸基が保護された糖残基を示す。〕で表されるウラシル誘導体をリン酸化剤の存在下イミダゾールと反応せしめて、一般式〔Ⅲ〕



〔Ⅲ〕

〔式中、 $R^1$ および $R^{2'}$ は前記と同意義。〕で表される4-(イミダゾー1-イル)-ピリミジン2(1H)-オン誘導体を得、次に該化合物をアミノ化反応に付し、一般式〔Ⅰ〕



〔Ⅰ〕

〔式中、 $R^1$ は前記と同意義、 $R^2$ は糖残基を示す。〕で表わされるシトシン誘導体を取得することを特徴とするシトシン誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はシトシン誘導体の製造法に関するものである。

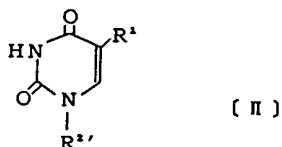
〔従来の技術〕

シチジンニリン酸コリン(CDPコリン)などの製造に必要なシトシン誘導体のウラシル誘導体からの製造法としては、たとえば、①4-オートルィメチルシリルウラシル誘導体を中間体として経

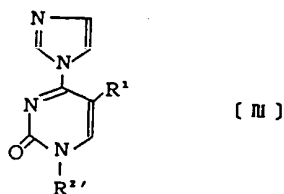
由する方法(西独特許第212291号など参照)、②4-ハロゲン-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を中間体として經由する方法(Nucleic acid Chem., 1, 223(1978)など参照)、③4-O-アルキルウラシル誘導体を中間体として經由する方法(J. Med. Chem., 24, 743(1981)など参照)、④4-O-有機スルホニウムウラシル誘導体を中間体として經由する方法(特開昭62-89667号公報など参照)、⑤4-ピリジニウム-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を中間体として經由する方法(Chem. Scr., 26, 3(1986)など参照)、⑥4-(トリアゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を中間体として經由する方法(J. C. S. Perkin I, 1171(1982)など参照、従来法6)、⑦4-(3-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を中間体として經由する方法(Chem. Pharm. Bull., 33, 2575(1985)など参照、従来法7)などがすでに報告されている。

を発見し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(II)



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基、R<sup>2'</sup>は水酸基が保護された糖残基を示す。〕で表されるウラシル誘導体をリン酸化剤の存在下イミダゾールと反応せしめて、一般式(III)



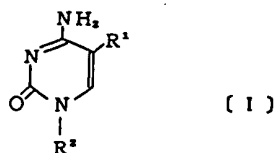
〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2'</sup>は前記と同意義。〕で表される4-(イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を得、次に該化合物をアミノ化反応に付し、一般式(I)

〔発明が解決しようとする問題点〕

上述の従来法は、満足する収率を得ることができなかったり、特殊な装置、取り扱い困難な試薬または高価な試薬を必要とし、このため工業的には有利な製造法といえなかった。特に従来法6および7は上記従来法の中でも優れた方法であるが、90%以上の収率で目的化合物を得ることは困難であった。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、ウリジン誘導体を原料化合物とするシチジン誘導体の製造方法に関し上記従来法6および7で使用しているトリアゾールおよび4-メチルイミダゾールに代え、イミダゾールを使用し検討を重ねた結果、リン酸化剤存在下、またはリン酸化剤と三級アミンの共存下ウラシル誘導体をイミダゾールと反応させて4-(イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体を得、該化合物をアミノ化反応に付すことにより特殊な装置を必要とせず、簡便な操作で従来法より高収率でシトシン誘導体を得ることができること



〔式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義、R<sup>2</sup>は糖残基を意味する。〕で表されるシトシン誘導体を得ることを特徴とするシトシン誘導体の製造法に関するものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明方法の原料化合物であるウラシル誘導体は前記一般式(II)で表されるものである。式中、R<sup>1</sup>で表されるハロゲン原子としては、フッ素、臭素、ヨウ素、塩素など、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの炭素数1~4の低級アルキル基を挙げることができ、該アルキル基は水酸基、ハロゲン原子などで置換されていてもよい。またR<sup>2'</sup>の水酸基が保護された糖残基としては、リボフラノシル、デオキシリボフラノシル(たとえば、2'-デオキシリボフラノシル、3'-デオキシリボフラノシル、5'-

デオキシリボフラノシル、2', 3'-ジデオキシリボフラノシル、2', 3'-ジデオキシジデヒドロリボフラノシルなど)、アラビノフラノシル、グルコフラノシル、キシロフラノシルなどの糖残基の水酸基が保護基で保護されているものを挙げる事ができる。前記保護基としては一級水酸基および二級水酸基の保護基として常用されているものであればよく、たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、トリル、ナフトイルなどのアシル基、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデンなどのアルキリデン基、ベンジル、トリチルなどのアルアルキル基、テブチルジメチルシリル、トリメチルシリルなどのシリル基、メシル、エタンスルホニル、トシル、トリイソプロピルベンゼンスルホニルなどのアリールまたはアルキルスルホニル基などを挙げる事ができる。これらの保護基のなかでも特に本発明方法のアミノ化反応時に脱離するアシル基が好ましい。

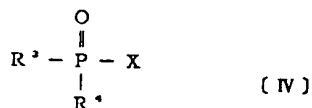
このような原料化合物を具体的に例示すればウ

リジン、5-フルオロ-1-(β-D-リボフラノシル)ウラシル、5-メチル-1-(β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-(2'-デオキシ-β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-(3'-デオキシ-β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-(2', 3'-ジデオキシ-β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-(2', 3'-ジデオキシジデヒドロ-β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-(5'-デオキシ-β-D-リボフラノシル)ウラシル、1-β-D-アラビノフラノシルウラシル、1-β-D-キシロフラノシルウラシルなどのウラシルヌクレオシド類の水酸基が上記保護基にて保護されている化合物を挙げる事ができる。

本発明方法は上記原料化合物をリン酸化剤の存在下イミダゾールと反応せしめ、4-(イミダゾ-1-イル)-ピリミジ-2(1H)-オン誘導体を得、これをアミノ化反応に付し、シトシン誘導体を得る方法である。

本発明方法に用いることのできるリン酸化剤と

しては、下記一般式〔IV〕をもって表すことができ、また、このリン酸化剤は二種以上を混合して用いてもよい。



〔式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基またはフェニロキシ基を示し、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は同一であっても、異なってもよい。またXはハロゲン原子を示す。〕

上記一般式中〔IV〕、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびXのハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を挙げる事ができ、特に塩素が好適である。また上記一般式中のR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシなどの炭素数1~3の低級アルコキシ基を挙げる事ができる。アルコキシ基およびフェニロキシ基は塩素、フッ素などのハロゲン原子で置換されていてもよい。このような、リン酸化剤を具体的に例示すれば、ジフェニルリン酸クロリド、ジフェニルリン酸ブ

ロミド、フェニルリン酸ジクロリド、オキシ塩化リン、ジメチルリン酸クロリド、ジエチルリン酸クロリドなどを挙げる事ができる。これらのリン酸化剤のうちでも特にジフェニルリン酸クロリドおよびフェニルリン酸ジクロリドが好適である。

次に、本発明方法で使用するイミダゾールは、通常試薬として市販されているものであれば、いずれのものであっても本発明方法に使用することができる。

このようなリン酸化剤およびイミダゾールを用いた本発明方法における反応は、反応溶媒を用いることなく、またはジオキサン、ジグライム、トリグライム、アセトニトリル、アニソール、スルフォランなどの反応溶媒中、原料化合物1モルに対して、リン酸化剤1~2モル、好ましくは1~1.5モル、イミダゾール1~5モル、好ましくは1.5~3モルを用いて、反応温度70~120℃で3~46時間反応させることにより実施することができる。

また、副反応生成物の生成を抑制し、最終収率

を向上させるために反応液中に三級アミンを添加してもよい。特に原料化合物として、前記一般式〔II〕で表される化合物のうちR<sup>2'</sup>が保護基を有するデオキシリボフラノシル基で表されるものを使用する場合には、反応液中に三級アミンを添加するのが好ましい。このような三級アミンとしてはトリアルキルアミン（たとえば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジエチルイソプロピルアミンなど）、芳香族アミン（たとえば、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリンなど）などを一種または二種以上を混合して用いることができる。三級アミンの使用量は、原料化合物1モルに対して1.5~4モル好ましくは2~3モルより適宜選定することができる。

このようにして調製した4-(イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体は必要により反応液から単離するか、または単離することなく次のアミノ化反応に供する。

アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえばガス状または液体状のアンモニアまたはアン

モニア水を用いて、該アンモニアを過剰量反応液に加え反応させる。アミノ化反応は反応温度0~150℃で0.5~24時間反応させることにより実施することができる。

このようにして調製したシトシン誘導体は、必要により糖部水酸基の保護基を常法（たとえば、加水分解、接触還元など）により除去し、ヌクレオシドの通常の単離精製法（たとえば、再結晶、吸着またはイオン交換クロマトグラフィー法など）にて単離精製することができる。

#### 〔発明の効果〕

本発明方法は、リン酸化剤の存在下、イミダゾールを用いてウラシル誘導体を4-(イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体へ変換し、これを常法のアミノ化反応に付し、シトシン誘導体を調製する方法に関するものである。このような極めて簡便な方法により従来法6（収率約80%）および従来法7（収率約60%）より収率よくかつ、中間体である4-(イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-2(1H)-オン誘導体

を単離することなく一つの反応器内でシトシン誘導体を調製することができる。

また、反応液中に三級アミンを共存させることによりリン酸化剤とイミダゾールだけを用いた場合より更に収率が向上し、最終製品収率を90%以上にすることができる。特に従来副生成物が大量に生成するなどの問題の多いデオキシリボフラノシルウラシル誘導体を原料化合物として使用しても副反応生成物の生成を抑制し、90%以上の高収率でデオキシリボフラノシルシトシン誘導体を製造することが可能となった。

#### 〔実施例〕

以下、実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

##### 実施例 1

2'-デオキシウリジン-ジアセテート31.2gをイミダゾール10.21g、トリエチルアミン41.84ml、ジフェニルリン酸クロライド31.05mlに加え、90℃1日攪拌反応させた。室温に戻し、濃アンモニア水120mlを加え一夜

反応させた後、減圧下濃縮した。

得られたシロップ状残液をエタノール200mlに溶解させ、これに濃塩酸12.5mlを加え、冷蔵庫中一夜放置し、生じた結晶を濾取し、少量のエタノールで洗い、減圧下60℃で乾燥し、2'-デオキシシチジン塩酸塩24.74g（収率93%）を得た。

##### 実施例 2

2'-デオキシウリジン-ジアセテート31.2gをイミダゾール27.23g、ジフェニルリン酸クロライド31.05mlに加え、90℃1日攪拌反応させた。室温に戻し、濃アンモニア水120mlを加えて一夜反応させた後、減圧下濃縮した。

得られたシロップ状残液をエタノール200mlに溶解させ、これに濃塩酸12.5mlを加え、冷蔵庫中一夜放置し、生じた結晶を濾取し、少量のエタノールで洗い、減圧下60℃で乾燥し、2'-デオキシシチジン塩酸塩19.95g（収率75%）を得た。

##### 実施例 3

1-(2', 3', 5'-O-トリアセチル-β-D-アラビノフラノシル)ウラシル37.0 gをイミダゾール20.42 g、ジフェニルリン酸クロライド31.05 mlに加え、90℃1日攪拌反応させた。室温に戻し、濃アンモニア水120 mlを加えて一夜反応させた後、減圧下濃縮した。

得られたシロップ状残液をエタノール200 mlに溶解させ、これに濃塩酸12.5 mlを加え、冷蔵庫中一夜放置し、生じた結晶を濾取し、少量のエタノールで洗い減圧下60℃で乾燥し、1-(β-D-アラビノフラノシル)シトシン塩酸塩24.0 g(収率85%)を得た。

#### 実施例 4

1-(2', 3', 5'-O-トリアセチル-β-D-アラビノフラノシル)ウラシル37.0 gをイミダゾール10.21 g、トリエチルアミン41.84 ml、ジフェニルリン酸クロライド31.05 mlに加え、90℃1日攪拌反応させた。室温に戻し、濃アンモニア水120 mlを加えて一夜反応させた後、減圧下濃縮した。

ジフェニルリン酸クロライドに代え、フェニルリン酸ジクロライド27 mlを用いて実施例5と同様に処理し、シチジン塩酸塩25.69 g(92%)を得た。

#### 実施例 7

5'-O-アセチル-2', 3'-ジデオキシウリジン28.6 gをイミダゾール13.6 g、N,N-ジエチルアミノアニリン48 ml、ジフェニルリン酸クロライド31.05 mlに加えて、90℃で1日攪拌反応させた。

室温に戻し、濃アンモニア水240 mlを加えて1日反応させた後、減圧下濃縮した。

得られたシロップ状残液をエタノール100 mlに溶解させた後、濃塩酸を加え約pH2とし、冷蔵庫中一夜放置し生じた結晶を濾取し、2', 3'-ジデオキシシチジン塩酸塩22.53 g(収率90%)を得た。

#### 実施例 8

実施例7中の<sup>N,N</sup>ジエチル<sup>7シ</sup>アニリン48 mlをトリエチルアミン41.84 mlに代え、同様に処理し、

得られたシロップ状残液をエタノール200 mlに溶解させ、これに濃塩酸12.5 mlを加え、冷蔵庫中一夜放置し、生じた結晶を濾取し、少量のエタノールで洗い減圧下60℃で乾燥し、1-(β-D-アラビノフラノシル)シトシン塩酸塩25.97 g(収率92%)を得た。

#### 実施例 5

1-(2', 3', 5'-O-トリアセチル-β-D-リボフラノシル)ウラシル37.0 gをイミダゾール10.21 g、トリエチルアミン41.84 ml、ジフェニルリン酸クロライド31.05 mlに加えて、90℃1日攪拌反応させた。室温に戻し、濃アンモニア水120 mlを加えて一夜反応させた後、減圧下濃縮した。

得られたシロップ状残液をエタノール200 mlに溶解させ、これに濃塩酸12.5 mlを加え、冷蔵庫中一夜放置し、生じた結晶を濾取し、少量のエタノールで洗い減圧下60℃で乾燥し、シチジン塩酸塩26.82 g(収率95%)を得た。

#### 実施例 6

2', 3'-ジデオキシシチジン塩酸塩23 g(収率92%)を得た。

特許出願人 (677) ヤマサ醤油株式会社